Aus dem Hygienischen Institut der Westf. Wilhelms-Universität
zu Münster (Westf.)
Direktor: Prof. Dr. K. W. Jötten.

Chemotherapeutische Versuche bei der experimentellen Bazillen-Dysenterie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.)

vorgelegt von

Günther Holtmann

1937

Dekan: Prof. Dr. Heiderich

Referent: Prof. Dr. Jötten

Korreferent: Prof. Dr. Lendle

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.).

Meinen lieben Eltern!

Die Behandlung der Ruhr ist bisher auf große Schwierigkeiten gestoßen. Hiervon zeugen die vielen Therapievorschläge, die wohl eine Besserung aber keine 100%ige Heilung aufweisen. Man kann in der Behandlung der Ruhr vier Richtungen unterscheiden:

a) die diätetische b) die serologische
c) die chirurgische und d) die medikamentöse Behandlung.

Die diätetische Behandlung beruht auf einer reizlosen die entzündeten Darmabschnitte schonenden Kost. Eine besondere Form ist die Apfeldiät, die durch ihre aufsaugende und nährbodenändernde Wirkung selbst chronische infektiöse Ruhrerkrankungen zur Heilung bringen kann. Der Nachteil der diätetischen Behandlung besteht in baldiger Unterernährung des Patienten und so auch in herabgesetzter Widerstandskraft des Körpers.

Gegenüber dieser Behandlung trat im Weltkriege die Serumbehandlung in den Vordergrund, deren Domäne die frischen Ruhrfälle sind. Sie stieß aber wegen der zahlreichen verschiedenen Rassen der Dysenteriebazillen auf große Schwierigkeiten. So nahm man statt der monovalenten die polyvalenten Antiseren. Dieses Antidysenterieserum ist ein antitoxisches. Es bekämpft die akute Toxinämie, dagegen nicht die Abtötung der Ruhrbazillen selbst. Deshalb ist auch die Gabe in den allerersten Tagen wie bei der Diphtherie von größter Wichtigkeit. Einige Autoren (B o e h n k e, L. B r a u e r,

Schittenhelm) haben bei dieser Behandlung sehr gute Erfolge zu verzeichnen, andere (Matthes und Friedemann) geben als Kontraindikation eine zu starke Lokalreaktion und anaphylaktische Erscheinungen an.

Der Ruhrheilstoff Boehnke (hergestellt vom Serumlaboratorium Dr. Ruete-Enoche in Hamburg) enthält wie der Ruhrimpfstoff „Dysbacta" Vaccine, denen ein antitoxisches Ruhrserum zugefügt ist. Durch diese Kombination sind nicht mehr so massige Serumdosen nötig, und so wird die Gefahr der Anaphylaxie herabgesetzt.

Lautin gibt das Serum neben intravenöser Gabe auch als Klysma, um das Antiserum mit den Bakterien und Toxinen in innigste Berührung zu bringen.

D' Hérelle berichtet über gute Erfolge bei 7 Fällen durch Gabe von 1 ccm einer Bakteriophagenkultur.

Nach Lentz und Prigge ist ein deutlicher Beweis für die Wirksamkeit dieser Therapie noch nicht erbracht. Neben der serologischen Behandlung empfiehlt

Nissle bei chronischer Ruhrerkrankung die Mutaflorbehandlung, die Verabreichung antagonistisch ganz besonders wirksamer Stämme von Coli. Er geht aus von der Tatsache, daß Personen mit chronischen Darmstörungen meistens eine abnorm zusammengesetzte Darmflora und regelmäßig Colistämme mit oft verschwindend geringer antagonistischer Wirkung besitzen. Eine weitere günstige Umstimmung der Darmflora erzielten

Jochmann-Hegeler durch reichliche Mengen von Yoghurt und Kefir. Diese Behandlung ist bisher aber zu wenig erprobt worden, um über ihre Heilkraft urteilen zu können.

Die chirurgische Behandlung kommt nur bei der chronischen Bazillenruhr in Frage und ist angezeigt bei Komplikationen mit Peritonitis, und zwar in Form der Cökostomie und dem Anus praeternaturalis. Die Apendikostomie ist allgemein wieder fallengelassen worden. Die Literatur gibt einige gute Ergebnisse an, jedoch ist bei den meisten Patienten bei dem schlechten Ernährungszustand eine solche eingreifende Operation nicht möglich. Walko sprach sich gegen die operative Behandlung aus, da er noch nach einigen Monaten Spätrezidive beobachtete.

Die medikamentöse Behandlung beruhte bisher auf einer Unterstützung der diätetischen. Man verabfolgte Abführmittel

wie Ricinusöl und Karlsbadersalz. Hausmann empfiehlt eine rigorose Abführung mit Kalomel 0,2 g einmal, dann Glaubersalz mehrmals am Tag 1 Eßlöffel. Der entstehende Flüssigkeitsstrom in den Dickdarm soll die Bakterien ausschwemmen. Ferner gab man adstringierende Mittel wie Tannin, Tannalbin, Bismutum subgallicum (Dermatol) und Adsorbentien wie Bolus alba und Tierkohle, die per os unwirksam ja sogar gefährlich sind, da sie alle Verdauungssäfte aufsaugen, die schon geschädigte Darmwand brüchig wird und so die Gefahr der Perforation besteht (Kling berichtet davon in der Literatur). Während man bei der akuten Ruhr sich hiermit begnügte, geht man bei der chronischen Ruhr dahin, neben symptomatischer Behandlung — z. B. bei dyspeptischen Beschwerden durch Salzsäure oder Pepsinsalzsäure und Pankreaspräparate dem Mangel an Verdauungssäften zu begegnen — den Darm durch stärkere und spezifisch keimtötende Mittel von den Bazillen zu befreien, und zwar sind anorganische und organische Mittel verwandt worden, die verschieden in ihrer Wirkung sind. Durch die Kombination beider entstehen die Desinfektionsmittel (die Bakterien abtötend), die im Gegensatz zum Antisepticum, das wachstumshemmend wirkt, folgende Eigenschaften besitzen müssen. Sie müssen lipoidlöslich sein, um die Grenzmembran der Bakterien zu lösen, oder obendrein das Eiweiß koagulieren, oder es sonst nicht mehr lebensfähig machen, z. B. in Acidalbuminat oder Metallalbuminat verwandeln.

Nach diesen Gesichtspunkten vorgehend, wurden die verschiedensten Therapievorschläge gemacht. So empfahl Matthes bei der ulcerösen Form der chronischen Ruhr reguläre Darmspülungen mittels ½ %iger Tanninlösung und Rakus Klistiere mit 2 %iger Argentum nitricum Lösung. Schmidt gab, da diese Mittel zu stark reizen, eine Aufschwemmung von Dermatol und Gummilösung als Dauereinlauf, evtl. mit Zusatz von Opium und Jodoform. Walko hatte gute Erfolge mit 1 bis 2 Ölbleibeklistieren im Tag. Sie enthielten 20—30 ccm Olivenöl, 1 Messerspitze Yatren oder Dermatol. Ellinger und Adler wendeten Thymolpräparate an. Die Wirkung war nur teilweise, da die Bazillenträger wieder positiv wurden. Merck gab tgl. 4,5 g Yatren in allmählich abfallenden Dosen und Thierfelder Rivanol 6mal 0,025 g pro die. Schließlich wurden noch als sogen. Spezifikum Uzara — aus einer afrikanischen Pflanze — und Ipecacuanhapräparate (Emetin) hergestellt, die aber nach Schittenhelm im Gegensatz zur

Amöbenruhr bei der Bazillenruhr keine therapeutische Wirkung gezeigt haben.

Überzeugende regelmäßige Erfolge sind also bisher mit all' diesen Medikamenten nicht erzielt worden. Es muß daher unser Bestreben darauf gerichtet sein, die chemotherapeutische Beeinflussung der Ruhrbacillen, vor allem aber bei der chronischen Ruhr oder den Bazillenträgern, mehr als bisher in die Forschung einzubeziehen. Dieses ist jetzt um so leichter durchführbar, als es Rutschko und auch Sartorius neuerdings gelungen ist, bei Hühnern eine vorübergehende Ruhrerkrankung zu erzeugen, bei der, wie z. B. R. Dierkes im hiesigen Institut dartun konnte, die Stuhluntersuchungen bezüglich der chemotherapeutischen Wirksamkeit verabfolgter Mittel eindeutig Aufschluß geben können.

R. Dierkes hat auch bereits die Unwirksamkeit des Streptococcenspezifikums „Prontosil" in Hühnerruhr-Versuchsreihen beweisen können, während die Apfeldiät eine sehr günstige Beeinflussung der experimentellen Hühnerdysenterie erkennen ließ.

Ich habe nun ein weiteres peroral zu verabreichendes Chemotherapeutikum — die Lösung von Ag-Oxybenzyliden-Verbindungen mit 1 % Silber der Temmler-Werke, Berlin — der experimentellen Prüfung unterzogen.

Daß Metalle, besonders Silber und Kupfer, desinfizierend wirken, hat schon Vincent 1894 erkannt. Er beobachtete die Abtötung von Darmbakterien auf Geldmünzen. Naegeli hat diese Wirkung als oligodynamisch bezeichnet und auf den Kontakt mit H_2O zurückgeführt. Thiele und Wolf haben zahlreiche Versuche angestellt, wonach die Wirkung auf winzige Mengen von abgelöstem Metall beruhen soll. Nach diesen Autoren haben Silber, Quecksilber und Kupfer eine deutliche Wirkung, während Mg, Al, Fe und Zn wirkungslos sind. Neben dieser auf die Bakterien stimulierenden Wirkung besitzen nach Walbum die Metallsalze zugleich noch eine Antikörperbildung, die nach der Arndt-Schulze'schen Regel von einem bestimmten Konzentrationsgrad des Salzes abhängig ist.

Um nun die bakterizide Kraft des Mittels, das unter dem Namen „Condysen" gegen Dysenterie herausgebracht wird, festzustellen, nahm ich Versuche in vitro und in vivo vor und benutzte zu den Versuchen in vitro Bakterien aus der Coli-Typhus-Ruhr-Gruppe.

Zuerst untersuchte ich die Wirkung gegenüber Coli. Die Versuchsanordnung war dabei folgende:

Von einer 24stündigen Kultur verrieb ich zwei Ösen in 5 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung. Von dieser Aufschwemmung nahm ich 0,1 ccm, gab sie zu 5 %-, 10 %- und 20 %igen Lösungen des mir von den Temmler-Werken zur Verfügung gestellten Mittels. Zur Verdünnung benutzte ich steriles Wasser. Nach gründlichem Umschütteln ließ ich das Mittel 3, 6, 10, usw. Minuten einwirken. Nach diesen bestimmten Zeiten überimpfte ich zwei Ösen dieser Lösung auf 5 ccm Bouillon. Diese ließ ich dann in einem Brutschrank von 37° 24 Stunden bebrüten. War die Bouillon klar, so war die bakterizide Kraft stark genug, bei Trübung reichte sie nicht aus.

Tabelle 1.

Wirkung von Condysen auf Coli

	3 Min.	6	10	20	40	80	120
5 %	+	+	+	+	+	+	—
10 %	+	+	+	+	+	+	—
20 %	+	+	+	+	+	—	—

+ = Wachstum; — = kein Wachstum

Colibazillen wurden von 5- und 10 %igen Lösungen erst nach 120 Min. abgetötet, von einer 20 %igen Lösung dagegen nach 80 Min. Wesentlich besser waren die Ergebnisse gegenüber Typhusbazillen, die in einer 5 %igen Lösung nach 50 Minuten, in einer 10 %igen nach 25 Minuten und in einer 20 %igen nach 12 Minuten abgetötet waren.

Tabelle 2.

Wirkung von Condysen auf Typhus

	3 Min	6	12	25	50	100
5 %	+	+	+	+	—	—
10 %	+	+	+	—	—	—
20 %	+	+	—	—	—	—

Gegenüber Paratyphus-B-Bazillen war die Wirkung wieder etwas schlechter, indem das 5- und 10 %ige Desinfiziens die eingebrachten Keime nach 100 Minuten und das 20 %ige Desinfektionsmittel mit Sicherheit nach 25 minutenlanger Einwirkungsdauer abtötete.

Tabelle 3.

Wirkung von Condysen auf Paratyphus-B

	3 Min.	6	12	25	50	100
5 %	+	+	+	+	—	—
10 %	+	+	+	+	—	—
20 %	+	+	+	—	—	—

In den nächsten Versuch fügte ich zu der Condysen-Typhuslösung noch 5 % Serum, da in eiweißhaltigen Flüssigkeiten die bakterizide Kraft der Desinfektionsmittel abnimmt. Dieses fand ich bestätigt, wie aus dem Vergleich von Tabelle 2 und 4 zu ersehen ist. Eine Wachstumshemmung fand jedoch auch hier noch statt.

Tabelle 4.

Wirkung von Condysen auf Typhus + 5 % Serum

	3 Min.	6	12	25	50	100
5 %	+	+	+	+	+	+
10 %	+	+	+	+	+	—
20 %	+	+	+	+	—	—

Viel wirksamer war die Verbindung gegenüber Ruhrbazillen, von denen die echten Kruse-Shiga-Bazillen von 5 %igen nach 25 Minuten, von 10 %igen nach 6 Minuten und von 20 %igen Lösungen schon nach 3 Minuten unschädlich gemacht wurden. Auch hier fand ich wieder eine Abschwächung der Bakterizidie nach Zufügung von 5 % Serum.

Tabelle 5.

Wirkung von Condysen auf echte Ruhr

	3 Min.	6	12	25	50	100
5 %	+	+	+	—	—	—
10 %	+	—	—	—	—	—
20 %	—	—	—	—	—	—

Tabelle 6.

Wirkung von Condysen auf echte Ruhr + 5 % Serum

	3 Min.	6	12	25	50	100
5 %	+	+	+	+	—	—
10 %	+	+	+	+	—	—
20 %	+	+	+	—	—	—

Pseudoruhr-E-Bakterien wurden von 5 %igen Lösungen nach 6 Minuten, von 10- und 20 %igen schon nach 3 Minuten abgetötet, Schmitz-I und Schmitz-551-Ruhrbazillen erlagen dagegen erst nach 50 Minuten einer 5 %igen, nach 25 Minuten einer 10%igen und nach 12 Minuten einer 20%igen Verdünnung des Mittels. Am widerstandsfähigsten waren die Angehörigen der Mannit-vergärenden Pseudodysenterie-Gruppe (Flexner-Stämme cf. Sartorius), die erst nach 100 bzw. 50 resp. 25 Minuten bei der Verwendung entsprechender Lösungen unschädlich gemacht wurden.

Tabelle 7.

Wirkung von Condysen auf Pseudoruhr-E

	3 Min.	6	12	25	50	100
1 %	+	+	+	+	+	+
2 %	+	+	+	+	—	—
5 %	+	—	—	—	—	—
10 %	—	—	—	—	—	—
20 %	—	—	—	—	—	—

Tabelle 8.

Wirkung von Condysen auf Schmitz-J-Ruhr

	3 Min.	6	12	25	50	100
5 %	+	+	+	+	—	—
10 %	+	+	+	—	—	—
20 %	+	+	—	—	—	—

Tabelle 9.

Wirkung von Condysen auf Schmitz-551-Ruhr

	3 Min.	6	12	25	50	100
5 %	+	+	+	+	—	—
10 %	+	+	+	—	—	—
20 %	+	+	—	—	—	—

Tabelle 10.

Wirkung von Condysen auf Flexner-Ruhr Lz 44

	3 Min.	6	12	25	50	100
5 %	+	+	+	+	+	—
10 %	+	+	+	+	—	—
20 %	+	+	+	—	—	—

Diese Reagensglasversuche beweisen, daß eine bemerkenswerte bakterizide Wirkung gegenüber den Typhusbazillen, besonders aber gegenüber den Ruhrbazillen festzustellen ist.

Von einem Chemotherapeutikum muß verlangt werden, daß es, ohne den Wirtsorganismus stärker zu schädigen, die Parasiten im Körper abtötet oder wenigstens in ihrer Vermehrungsfähigkeit hindert und dadurch eine Ausheilung des Krankheitsprozesses herbeiführt. Das Optimum jeder chemotherapeutischen Behandlung wird also dann erreicht, wenn bei stärkster Aetiotropie (Bakteriotropie) eine möglichst geringe oder keine Organotropie besteht, die zu Schädigungen der betroffenen Organe führen könnte. Hierüber sollen folgende Versuche an Hühnern Aufschluß geben.

Zur Unterbringung der Hühner benutzte ich Käfige aus Metall, die ich immer wieder leicht mit Chloramin desinfizieren konnte. Am Boden befand sich eine mit Torf gefüllte Schublade, in die ich täglich frisch sterilisierte Glasplatten legte. Hierüber befand sich ein breitmaschiges Drahtnetz, durch das der Kot leicht auf die Glasplatte fallen konnte, so daß ich immer einwandfrei frischen Stuhl hatte. Das Futter bestand aus gekochten Kartoffeln und Reis mit nur wenigem Kleiezusatz, damit es nicht zu trocken wurde. So konnte ich mir die gesonderte Darreichung von Wasser ersparen. Das Futter wurde in täglich sterilisierten Steingutnäpfen gereicht. Dem eigentlichen Versuch ging eine Voruntersuchung des Stuhles, den ich auf Endoplatten ausstrich, voraus. Ich fand nie pathogene Darmkeime, sondern nur Coli und Enterococcen. Der Stuhl war fest und dunkelbraun gefärbt. Die ersten vier Hühner infizierte ich mit einem Paratyphus-B-Stamm, um auch die perorale Wirkung des Mittels zu prüfen, das, wie von den Temmler-Werken angegeben ist, bei Typhus hauptsächlich zur

intravenösen Behandlung gegen Keimträger gedacht ist. Bei dieser Versuchsreihe konnte ich die beste Art der Verfütterung erproben, die ich später bei den Ruhrserien verwendete.

Am 25. I. begann ich mit der Infektion. Ich mischte täglich zu einer kleinen Menge Futter die Aufschwemmung eines Schrägagarröhrchens. Zwei Tage blieb der Stuhl bei allen Tieren normal. Am folgenden Tage wurde der Stuhl breiig, jedoch konnte ich noch keine Paratyphusbazillen feststellen. Am 28. I., dem 4. Tag der Infektion, wurde der Stuhl schleimig. Zum erstenmal fand ich bei drei Hühnern Keime. Zum einwandfreien Bazillennachweis setzte ich einmal von den isolierten Keimen die bunte Reihe, dann die Hauptagglutination an. Auch die übrige Stuhlkeimflora wurde stark verändert, neben dem annormalen Aussehen der Colibazillen, die die Endoplatten nicht mehr so stark röteten, wurde die Zahl ihrer Kolonien geringer, die der Enterococcen reichlicher. Klinisch traten jetzt auch Krankheitserscheinungen auf. Die Tiere machten einen müden und teilnahmslosen Eindruck und waren freßunlustig. Am 29. I. wurde auch das letzte Huhn positiv. Am 30. I. gab ich zur Sicherheit nochmals Bakterien. Am nächsten Tag setzte ich mit der Infektion aus und verfütterte zwei Hühner mit dem Mittel, die beiden anderen blieben zur Kontrolle. Die verfütterten Hühner will ich der Übersicht wegen mit T1 und T2, die Kontrolltiere mit K1 und K2 bezeichnen. Die Verfütterung stieß aber auf Schwierigkeiten. Da das Mittel, wie mir von den Temmler-Werken angegeben wurde, von der Magensalzsäure angegriffen wird, mußte ich versuchen, mit einer Gummisonde, die ich durch ein Stahldrain verstärkt hatte, am Kropf vorbei nach Möglichkeit ins Duodenum zu gelangen. Ich kam jedoch nur bis in den Magen, da das Duodenum zu spitzwinkelig von ihm abgeht. Vor und nach der Gabe von 10 ccm 20 %iger Condysen-Lösung gab ich deshalb zur Neutralisation je 5 ccm einer 4 %igen Natriumbicarbonatlösung. Nach der ersten Verfütterung war der Stuhl aller Hühner noch schleimig, bei den behandelten durch den Farbstoff dunkelbraun gefärbt. Bakterien konnte ich bei K1, K2 und T1 nachweisen, bei T2 nicht. Dieses wurde in den nächsten Tagen aber wieder positiv. T1 wurde nach der zweiten und T2 nach der dritten Behandlung negativ. Der Stuhl wurde allmählich wieder normal fest. Bei K1 und K2 konnte ich noch fünf Tage länger als bei T1 und T2 Keime aus dem teils schleimigen, teils flüssigen Stuhl züchten. Auch wurden

die behandelten Tiere eher wieder lebhaft und freßlustig als die Kontrolltiere. Nach diesem Fütterungsversuch ist also eine Wirkung von Condysen auf den Krankheitsverlauf des Paratyphus vorhanden. Anschließend folgt die zugehörige Tabelle.

Tabelle 11.

Paratyphus-B-Reihe

	Datum	T 1	T 2	K 1	K 2
	25. I.	—	—	—	—
	26. I.	—	—	—	—
	27. I.	—	—	—	—
Infektion	28. I.	+	—	+	+
	29. I.	—	+	—	+
	30. I.	+	—	+	+
	31. I.	+	+	+	—
	1. II.	+	—	+	—
Verfütterung	2. II.	—	+	—	+
	3. II.	—	—	+	—
	4. II.	—	—	—	+
	5. II.	—	—	+	+

K = Kontrolltiere; T = Mit Condysen behandelte Tiere.

Jetzt setzte ich zur Erprobung des Condysen gegen Dysenterie drei Serien an, bei denen ich die bei dem vorangegangenen Versuche gefundenen Erfahrungen verwertete.

Die erste Reihe von vier Hühnern infizierte ich mit dem Pseudoruhr-Flexner-Stamm Las 1 (Sartorius) und gebrauchte wieder, um sie einwandfrei positiv zu bekommen, ungefähr 8 Tage. Der Stuhl war bei allen Tieren schleimig bis flüssig, die auch klinisch die schon bei der Paratyphus-B-Reihe geschilderten Krankheitserscheinungen darboten. Aus Platzmangel habe ich bei den folgenden Tabellen nicht den Stuhlbefund der ganzen Infektionszeit angegeben, sondern erst 2 Tage vor der Behandlung beginnend. Die Verfütterung erfolgte auch hier wie bei den mit Paratyphus-B infizierten Hühnern.

Tabelle 12.

Pseudoruhr-Flexner-Las1-Reihe

	Datum	T 1	T 2	K 1	K 2
Infektion	26. II.	+	+	—	—
	27. II.	+	+	+	+
	28. II.	+	—	—	—
	29. II.	—	+	+	+
Verfütterung	1. III.	—	—	—	—
	2. III.	+	—	+	—
	3. III.	+	+	+	+
	4. III.	—	+	+	+
	5. III.	—	—	+	+
	6. III.	—	—	—	—
	7. III.	—	—	+	+
	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	;
	15. III.	—	—	+	+

K = Kontrolltiere; T = behandelte Tiere.

Nach vorstehender Tabelle war das Huhn T1 nach der fünften und das Huhn T2 nach der sechsten Verfütterung einwandfrei negativ. In der Stuhlflora hatten die normalen Colikolonien wieder zugenommen, die Enterococcen, deren zahlreiches Auftreten eine Entzündung im Darmtraktus anzeigt, waren an Zahl geringer geworden. Der Stuhl der Kontrolltiere blieb dagegen teils flüssig, teils schleimig, später teils mittelfest. Ich konnte sogar bei beiden noch 10 Tage später Ruhrkolonien aus dem Stuhl züchten. Ferner machten die Tiere auch klinisch noch länger einen kranken Eindruck.

Bei der nächsten Serie infizierte ich drei Hühner mit einem Pseudoruhrstamm, und zwar Leipzig 44 (Sartorius). Der Verlauf bis zur Verfütterung war derselbe wie bei den vorangegangenen Versuchen.

Tabelle 13.

Pseudoruhr-Lz 44-Reihe

	Datum	T 1	T 2	K
Infektion	30. III.	—	+	+
	31. III.	+	+	+
Verfütterung	1. IV.	+	+	—
	2. IV.	+	+	—
	3. IV.	—	+	+
	4. IV.	—	—	—
	5. IV.	—	—	—
	6. IV.	—	—	+
	7. IV.	—	—	+
	8. IV.	—	—	+
	9. IV.	+	—	+
	10. IV.	—	—	—
	11. IV.	—	—	+

K = Kontrolltier; T = behandelte Tiere.

Hier war also T1 schon nach der zweiten und T2 nach der dritten Verfütterung negativ. Den überaus guten Erfolg führte ich auf eine größere Widerstandskraft dieser Hühner zurück. Doch plötzlich trat bei T1 ein Rezidiv auf, das aber durch eine erneute Fütterung mit den Ag-Verbindungen wieder endgültig beseitigt werden konnte. Dieser Fall zeigte, daß es ratsam ist, die Fütterung auch nach Negativwerden des Stuhlbefundes noch einige Tage fortzusetzen, um sichere Bazillenabtötungsergebnisse zu erzielen.

In der letzten Serie untersuchte ich die bakterizide Wirkung des Condysen bei der Pseudodysenterie-E, die bei den Versuchen in vitro besonders stark gewesen war.

Tabelle 14.

Pseudodysenterie-E-Reihe

	Datum	T 1	T 2	K 1	K 2
Infektion	14. IV.	+	+	+	+
	15. IV.	+	+	+	+
	16. IV.	—	+	+	+
	17. IV.	+	—	+	—
Verfütterung	18. IV.	—	+	—	—
	19. IV.	+	+	+	+
	20. IV.	—	+	+	+
	21. IV.	+	—	+	+
	22. IV.	—	—	—	+
	23. IV.	—	—	+	—
	24. IV.	—	—	—	—
	25. IV.	—	—	+	+
	26 IV.	—	—	+	—
	27. IV.	—	—	+	+
	28. IV.	—	—	+	+

K = Kontrolltiere; T = behandelte Tiere.

Zum einwandfreien positiven Stuhlbefund mußte ich bei dieser Serie länger als sonst, und zwar 10 Tage infizieren. Die Krankheitserscheinungen traten später auf, waren dann aber genau so wie bei den mit den anderen Ruhrstämmen infizierten Hühnern. In den ersten drei Tagen der Verfütterung war der Stuhl noch schleimig und dünnflüssig, wurde dann aber bei T1 und T2 schon mittelfest, obschon der Bazillennachweis noch positiv war. Bei T2 konnte ich nach dem fünften Tag und bei T1 nach dem sechsten Tag der Behandlung keine Ruhrkeime mehr nachweisen. Trotzdem verfütterte ich nach der Erfahrung, die ich in der vorigen Serie gewonnen habe, noch drei Tage weiter. Die Kontrolltiere waren wieder über acht Tage länger positiv mit all' den klinischen Krankheitserscheinungen.

Zusammenfassung

Die von mir erprobten Ag-Verbindungen der Oxybenzylidene haben im Reagensglas eine bemerkenswert abtötende Wirkung auf Ruhrbazillen erkennen lassen neben einer Bakterizidie gegenüber Typhus- und mäßigeren Einwirkung auf Paratyphus-B-Bazillen. Im Tierversuch bei der experimentellen Hühnerruhr bewährten sich diese Verbindungen, und zwar nach mehrmaliger Darreichung von 10 ccm einer 20 %igen Lösung, die per Schlundsonde in den Magen gebracht wurde, nachdem vorher und nachher die Neutralisation des störenden Magensaftes mit je 5 ccm einer 4 %igen Lösung von Natriumbicarbonat erfolgt war.

Diese Versuchsergebnisse lassen es berechtigt erscheinen, daß diese unschädlichen Verbindungen unter dem Namen Condysen bei an Ruhr erkrankten Menschen in Form dünndarmlöslicher Tabletten zur Anwendung kommen, da meines Erachtens auch in diesem Falle eine günstige Beeinflussung eintreten muß.

Über die Wirkung gegenüber experimentellen Typhus- und Paratyphus-Infektionen wird von anderer Seite (A l l h o f) berichtet werden.

Literatur

Graßberger: Die Desinfektion für Theorie und Praxis für Ärzte, Chemiker u. Ingenieure. Leipzig, Verlag von S. Hirzel.

Walbum: Deutsche Mediz. Wochenschrift 1925, Bd. 51, Nr. 29, S. 1188; 1926 Bd. 52, Nr. 25, S. 1043 u. Nr. 27, S. 1126.

Schloßberger: Chemotherapie der Infektionskrankheiten, im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgegeben von Kalle, Kraus u. Uhlenhut. Bd. 3, S. 551.

Rutschko: Zeitschrift f. Imm. Forsch. Bd. 74, S. 500.

Rutschko: Arch. f. Hyg. Bd. 109, S. 231

Sartorius: Zeitschr. f. Imm. Forsch. Bd. 83, 1934, Heft 5/6, S. 345—359.

Sartorius u. Reploh: Zentralb. f. Bact. Abtlg. I Orig. Bd. 12, S. 10, 1932.

Dierkes: Diagnostische und therapeutische Untersuchungen bei der experimentellen Ruhr (insb. mit Prontosil). Inaugural-Dissertation, Münster 1936.

Jochmann u. Hegeler: Lehrb. der Inf. Krankh. II. Aufl. 1924, S. 504—507.

Schittenhelm: Die Bazillenruhr, Handb. der ärztlichen Erfahrungen im Weltkrieg.

Schittenhelm: Über bazilläre Ruhr u. ihre spezifische Therapie. Münch. med. Wschr. 1918, Nr. 18, S. 471—473.

Schittenhelm: Handb. der inneren Med. I. Bd. III. Aufl., Springer-Berlin 1934. S. 759—765.

Lebenslauf

Ich, Günther Holtmann, bin am 12. September 1913 in Münster (Westf.) als zweites Kind von vier Geschwistern geboren. Nach vierjährigem Besuch der Grundschule meldete ich mich zum Staatlichen Paulinischen Gymnasium, an dem ich Ostern 1932 die Reifeprüfung ablegte. Darauf nahm ich das Studium der Medizin auf an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster (Westf.), machte zu vorgeschriebenen Zeiten die ärztlichen Vorprüfungen und beendete im November 1937 in Münster (Westf.) das Staatsexamen mit dem Prädikat „sehr gut".